

甲状腺

酢酸オクトレオチドによりカルシトニン分泌が抑制された
多発性内分泌腺腫瘍症 (MEN) 2B型の1例

坂本幸裕*¹ 吉本勝彦*^{1,2} 横井健治*¹
佐野寿昭*³ 斎藤史郎*¹

*¹徳島大学医学部第一内科

*²同 臨床分子栄養

*³同 第一病理

はじめに

多発性内分泌腺腫瘍症 multiple endocrine neoplasia (MEN) 2B型は、甲状腺髄様癌 (MTC)、褐色細胞腫、舌、口唇、粘膜の神経腫を3主徴とする疾患である。MTCに対し、外科的切除が一般に行われるが、腫瘍の遺残の有無の判定については、術後の血漿カルシトニン (CT) 値の測定が有用とされている。Gordinら¹⁾は、ソマトスタチン (SRIF) がMTC患者のCT分泌を抑制するとはじめて報告したが、最近、ソマトスタチン・アナログ (酢酸オクトレオチド) が合成され、MTCの術後の患者についてCT分泌抑制効果が検討されている。我々は酢酸オクトレチドが用量依存的にCT分泌抑制効果を示したMEN 2B型

の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 18歳、男性、高校生

主 訴 前頸部腫瘍、舌の多発性腫瘍

家族歴 祖父は脳血管障害で死亡、父母は健康

既往歴 特記すべきことなし

現病歴 1989年12月初旬、左前頸部の有痛性腫瘍に気づき、12月11日近医を受診した。鎮痛解熱剤と抗生物質の投与を受けたが、症状に変化がないため再度受診し、同医により生検を施行された。その歳、腫瘍は甲状腺の左葉より生じていたため、その表面の一部を切除された。病理組織診で甲状腺髄様癌と診断されたため、精査のため当科に入院した。なお、患者は5歳頃に舌の多発

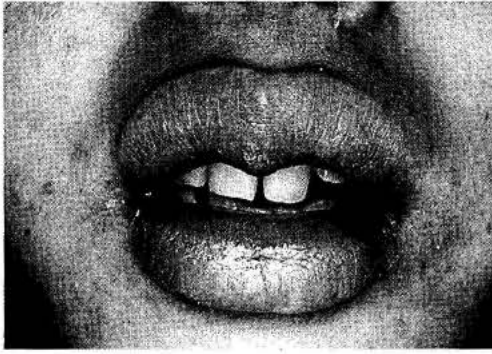


写真1 a 患者の口唇は粘膜神経腫のため“分厚い口唇”となっている

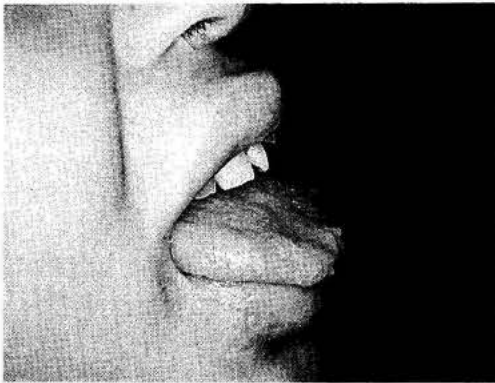


写真1 b 舌辺縁に粘膜神経腫を認める

性腫瘍に気づいていたが、放置していた。

入院時現症 身長 170 cm, 体重 62 kg, 口唇は分厚いが(写真1 a), マルファン様体型は認めない。血圧 120/70 mmHg, 脈拍 84/分, 整。眼瞼

結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸もない。小腫瘍が約 10 個舌に(写真1 b), 口唇, 歯肉にも数個存在する。扁桃腫大はなく, リンパ節腫脹を認めず, 胸部, 腹部にも異常はない。神経学的に異常はないが, 凹足および指・趾関節の過伸展を認める。

検査成績 尿, 末梢血に異常なく, 血漿 CEA 値は 18.2 ng/ml と軽度高値で, 血漿カルシトニン (CT) も 714 pg/ml と高値を示した。しかし, 血漿副甲状腺ホルモン, 尿中カテコラミンはいずれも正常値であった。画像検査では褐色細胞腫の存在を示唆する所見は得られなかった。注腸検査で巨大結腸と多発性の憩室を認めた。術前に酢酸オクトレオチド (50 μ g, 100 μ g, および 200 μ g) の皮下投与を行ったところ, 血漿 CT 濃度はいずれも 60 分以内にそれぞれ前値の 83%, 64%, 58% にまで抑制された(図)。しかし, 血漿 CEA 値は不変であった。

入院後経過 1990 年 4 月, 甲状腺全摘, 頸部リンパ節郭清術を施行した。甲状腺には右葉に 2 個, 左葉に 1 個の腫瘍を認めた(写真2) いずれも髄様癌で, 免疫組織化学では多数の CT 陽性細胞と少数のソマトスタチン陽性細胞を認めた。同時に摘出された副甲状腺は正常であった。摘出した MTC について, 遺伝子の変化を検討したが, MEN 2 B 型の原因遺伝子が存在するとされる第 10 染色体や, すでに欠失が報告されている第 1 染色体に対立遺伝子の欠失は認められなかった。

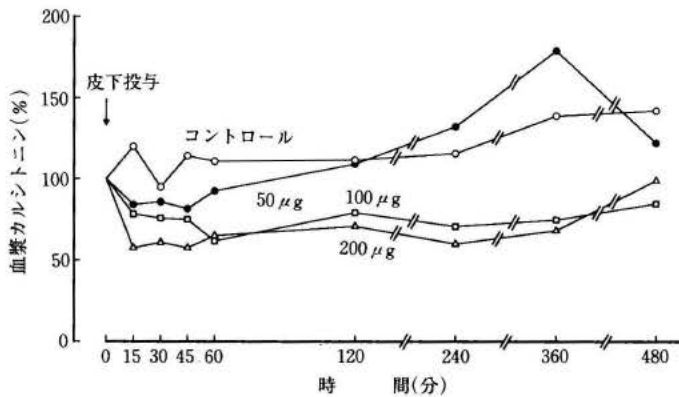


図 酢酸オクトレオチド負荷によるカルシトニン分泌抑制試験
酢酸オクトレオチド (50 μ g, 100 μ g, および 200 μ g) の皮下投与により, 血漿 CT 濃度はいずれも 60 分以内に, それぞれ前値の 83%, 64%, 58% にまで低下した。



写真2 摘出された甲状腺組織
左葉に1個、右葉に2個の腫瘍（甲状腺髄様癌）を認める。

血漿 CT 値は術後1週間で80 pg/ml となり、正常化した。1992年5月現在では再発を認めていない。

考 案

本症例は数々の身体的特徴を示した MEN 2 B 型（散发例）である。MEN 2 B 型は本邦では現在までに20例報告されており、本例が21例目と考えられる。本症では MTC からの CT が過剰に分泌されるので、術後の腫瘍細胞の遺残の有無を知るためには血漿 CT 値のフォローアップが有用である。

MTC の治療に最近酢酸オクトレオチドが試みられている。本剤は8個のアミノ酸残基よりなる SRIF の誘導体で、正常人ではインスリン、グルカゴン、セクレチンなどのホルモンの合成を抑制する。SRIF が GH 分泌を抑制するのは周知の事実であるが、酢酸オクトレオチドは GH 産生腫瘍のみならず、消化管ホルモン産生腫瘍の治療にも効果を示す。MTC に対する酢酸オクトレオチドの効果について数編の報告があるが、まだ一致した結果は得られていない。Geelhold²⁾ は酢酸オクトレオチドがガストリノーマに用いるとガストリン分泌を抑制するが、MTC の患者の血漿 CT 値には影響を与えないと報告している。Jenkins³⁾ は酢酸オクトレオチドは GH 分泌を抑制するが、MTC の増殖能、CT 分泌、耐糖能には影響しないと述べている。また、Schrezenmeier⁴⁾、Berkelhammer⁵⁾、Ahlman⁶⁾、Modigliani⁷⁾ らは酢酸オクトレオチドを種々の投与法により、MTC 患者に投与しているが、CT 分泌抑制効果はいずれも

不良であったと報告している。一方、Libroia⁸⁾ らは7例の MTC 患者に酢酸オクトレオチド (100 μ g) の皮下投与を行い、2名に血漿 CT 値の著明な減少を認めている。Mahler⁹⁾ らは酢酸オクトレオチド (0.6~2.0 mg/日) の長期投与により、MTC 患者3名の血漿 CT 値がはじめの1~3カ月間に前値の47%、52%、81%に減少したことを報告している。我々は本症例の術前に酢酸オクトレオチド (50 μ g, 100 μ g, 200 μ g) の皮下投与を行い、負荷約15分後に血漿 CT 値の低下を認め、特に200 μ g 負荷後には最大58%まで低下した。その後、480分までの経過を追求したが、100 μ g, 200 μ g 負荷後には CT 分泌はこの期間抑制されていた。

ソマトスタチンまたはそのアナログが CT 分泌を抑制するか否かは、MTC 細胞膜上のソマトスタチンレセプターの発現の有無により規定されると考えられる。これを証明するためには腫瘍組織でのソマトスタチンレセプターの測定や in vitro における腫瘍増殖抑制効果の検討などが必要である。我々の成績は酢酸オクトレオチドが本症例が再発および転移をきたしたときに、治療効果を示す可能性を示唆するものである。しかし、これまでの報告のように、酢酸オクトレオチドに対し MTC 患者間で感受性の差が認められるようである。その差異の原因は現在不明であるが、酢酸オクトレオチドの効果を予測するためには術前に、MTC 患者に酢酸オクトレオチド負荷試験を行い、CT 分泌抑制効果の有無を確認することが必要と考えられる。

結 語

甲状腺髄様癌に粘膜神経腫を合併した本邦21例目の MEN 2 B 型の1症例を報告した。本症例では術前の酢酸オクトレオチドにより、甲状腺髄様癌からのカルシトニン分泌が用量依存的に抑制された。

文 献

- 1) Gordin, A., et al.: Clin. Endocrinol., 8 : 289, 1978.
- 2) Geelhold, G. W., et al.: Surgery, 100 : 962, 1986.
- 3) Jenkins, T. W., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 64 : 1313, 1987.

- 4) Schrezenmeir, J., et al.: *Scand. J. Gastroenterol.*, 21 (Supple. 119) : 223, 1986.
- 5) Berkelhammer, C. H., et al.: *Can. J. Physiol. and Pharmacol.*, 64 (Suppl.), 67, abstract 246, 1986.
- 6) Ahlman, H. & Tisell, L. E.: *Scand. J. Gastroenterol.*, 22 : 938, 1987.
- 7) Modigliani, E., et al.: *Horm. Metab. Research*, 20 : 773, 1988.
- 8) Libroia, A., et al.: *Henry Ford Hosp. Med. J.*, 37 : 151, 1989.
- 9) Mahler, C., et al.: *Clin. Endocrinol.*, 33 : 261, 1990.